

# **INIBITORI DELLA DIPEPTIDIL PEPTIDASI (DPP)-IV E INCIDENZA DELLA MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE TRA I PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2**

*A cura della Dott.ssa Antonia Manti*

## **INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni, l'uso degli inibitori dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV) nel trattamento del diabete di tipo 2 è aumentato considerevolmente dalla loro introduzione in commercio (1). Il ruolo dell'enzima DPP-IV nelle malattie autoimmuni come la malattia infiammatoria intestinale (IBD), non è ben compreso. Studi su modelli murini di IBD suggeriscono che il trattamento con inibitori del DPP-IV determini una diminuzione dell'attività della malattia (7-10). Inoltre, i dati clinici indicano che i pazienti con IBD hanno concentrazioni minori di enzima DPP-IV rispetto ai controlli sani (6,11,12). Ulteriormente, tali concentrazioni più basse sono inversamente associate ad un aumento dell'attività della malattia, sebbene non sia chiaro se questa sia la causa o la conseguenza della malattia (12,13). Ad oggi, l'associazione tra le concentrazioni dell'enzima DPP-IV e l'incidenza della IBD non è stata studiata. Pertanto, l'obiettivo di questo studio basato sulla popolazione è stato quello di determinare se l'uso degli inibitori del DPP-IV fosse associato all'incidenza della IBD nei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

## **MATERIALI E METODI**

Questo studio ha utilizzato i dati del Clinical Practice Research Datalink (CPRD), un database di medicina di base del Regno Unito. Il CPRD registra informazioni demografiche e sullo stile di vita, dati di prescrizione e diagnosi su oltre 15 milioni di pazienti. Questi dati sono rappresentativi della popolazione generale del Regno Unito e hanno dimostrato di essere di alta qualità e validità (14-16). È stata identificata una coorte di pazienti, di almeno 18 anni di età, recentemente trattati con farmaci antidiabetici tranne insulina [metformina, sulfoniluree, glinidi, tiazolidinedioni, acarbiosio, inibitori DPP-IV, agonisti del recettore glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e inibitori del sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2)] tra il 1 gennaio 1988 e il 31 dicembre 2016. Sono stati esclusi i pazienti trattati con insulina prima dell'inizio dello studio (pazienti con malattia avanzata), i pazienti affetti da sindrome dell'ovaio policistico e i pazienti che avevano avuto diabete gestazionale (nell'anno precedente alla prescrizione iniziale). All'interno della coorte di base, è stata fatta una coorte di studio di pazienti che hanno iniziato un inibitore dell'enzima DPP-IV dal 2007, anno dell'immissione in commercio del primo inibitore del DPP-IV, sitagliptin, nel Regno Unito, o dopo (3). Nello studio sono stati inclusi i pazienti naïve per il diabete, nonché quelli per i quali il trattamento è stato modificato di recente. In questa fase, sono stati esclusi i pazienti affetti da IBD, compresi quelli precedentemente esposti alla

mesalazina, in qualsiasi momento prima dell'ingresso nello studio (morbo di Crohn e colite ulcerosa). Sono stati anche esclusi i pazienti con una storia di diverticolite, colite ischemica, colite pseudomembranosa o colite aspecifica in qualsiasi momento prima dell'inizio dello studio. Infine, sono stati esclusi i pazienti con meno di sei mesi di follow-up dopo l'ingresso nello studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti a partire da sei mesi dopo l'inizio dello studio fino a una diagnosi di IBD o di una diagnosi incidente di colite ischemica o diverticolite, morte per qualsiasi causa, o fine dello studio (30 giugno 2017), a seconda di quale si sia verificato per primo. È stato studiato l'uso degli inibitori DPP-IV (da soli o in combinazione con altri farmaci antidiabetici) come variabile nel tempo ed è stato confrontato con l'uso di tutti gli altri farmaci antidiabetici, in particolare i pazienti sono stati considerati idonei allo studio a partire dai sei mesi successivi alla prima prescrizione fino alla fine del periodo di follow-up. Di conseguenza, sono stati considerati gli eventi infiammatori intestinali che si sono verificati dopo sei mesi di esposizione al farmaco. Infine, sono stati utilizzati come confronto i pazienti trattati con altri farmaci antidiabetici, in quanto nessuno di questi farmaci è stato precedentemente associato all'incidenza della IBD e questa è stata definita come esposizione primaria. Sono state considerate anche due tipi di esposizione secondaria. La prima ha valutato l'associazione in base alla durata cumulativa dell'uso dell'inibitore DPP-IV. È stata definita questa variabile dipendente dal tempo sommando le durate associate a ciascuna prescrizione fino al momento dell'evento. La seconda è stata definita anch'essa in modo dipendente dal tempo, in particolare il tempo intercorso tra la prima prescrizione di inibitori di DPP-IV e il verificarsi dell'evento. Sono state considerate anche delle variabili come: età, sesso, indice di massa corporea, disturbi legati all'alcol (alcolismo, cirrosi alcolica, epatite alcolica ed insufficienza epatica) e fumo. È stata anche considerato il valore dell'emoglobina glicata (ultimo risultato prima dell'inizio dello studio), complicanze microvascolari (es. nefropatia, neuropatia, retinopatia) e macrovascolari (es. infarto miocardico, ictus, arteriopatia periferica) del diabete che si siano verificate in qualsiasi momento prima dell'inizio dello studio, durata del diabete trattato e farmaci antidiabetici usati precedentemente. I modelli hanno anche considerato l'uso di aspirina, farmaci antinfiammatori non steroidei, terapia ormonale sostitutiva, contraccettivi orali, altre condizioni autoimmuni (tutte quelle che si sono verificate in qualsiasi momento prima dell'inizio dello studio; 18), così come il numero totale di farmaci non antidiabetici ricevuti nell'anno prima dell'ingresso nello studio come misura generale di comorbidità (19).

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

Sono stati inclusi 141 170 pazienti, che sono stati seguiti per una mediana di 3.6 anni (intervallo interquartile 1.6-5.9) oltre il periodo di ritardo di ingresso post-coorte di sei mesi. Durante il follow-up su 552 413 pazienti, si sono verificati 208 eventi infiammatori intestinali, con un tasso di incidenza di 37.7 (intervallo di confidenza del 95% da 32.7 a 43.1) per 100.000 pazienti all'anno. Complessivamente, 30 488 (21.6%) pazienti hanno ricevuto almeno una prescrizione per un inibitore DPP-IV durante il periodo di studio; la durata media d'uso

è stata 1.6 anni (intervallo interquartile 0.7-3.1). Rispetto agli utilizzatori di altri farmaci antidiabetici, gli utilizzatori dell'inibitore DPP-IV erano più anziani, con maggiori probabilità di avere concentrazioni più elevate di emoglobina glicata, più probabilità di avere una storia più lunga di trattamento del diabete e più probabilità di avere complicanze microvascolari. Rispetto all'uso di altri farmaci antidiabetici, l'uso di inibitori della DPP-IV è stato associato ad un aumento del 75% del rischio di IBD (53.4 v34.5 per 100 000 all'anno; hazard ratio 1.75, intervallo di confidenza al 95% da 1.22 a 2.49). Nelle analisi stratificate sul tipo di IBD, l'uso di inibitori DPP-IV è stato associato ad un aumento più che doppio del rischio di colite ulcerosa (rapporto di rischio 2.23, da 1.32 a 3.76), mentre non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa con il morbo di Crohn (rapporto di rischio 0.87, da 0.37 a 2.09). Inoltre l'uso di inibitori DPP-IV è stato associato a un aumento più che doppio del rischio di IBD, rispetto ai pazienti che avevano iniziato il trattamento con insulina durante lo studio all'insulina (rapporto di rischio 2.28, 1.07-4.85).

## **CONCLUSIONI**

I risultati di questo ampio studio di coorte basato sulla popolazione indicano che l'uso di inibitori DPP-IV è associato ad un aumento del rischio di malattia infiammatoria intestinale (hazard ratio 1,75; IC 95% 1,22-2,49). I valori di hazard ratio gradualmente aumentavano quando la durata di uso era maggiore, raggiungendo un picco dopo 3-4 anni di utilizzo (hazard ratio 2,90; 1,31-6,41), mentre si riducevano dopo >4 anni di utilizzo (1,45; 0,44-4,76). Sebbene il rischio assoluto sia basso, i medici dovrebbero essere consapevoli di questa possibile associazione e forse astenersi dal prescrivere inibitori DPP-IV per le persone ad alto rischio (cioè quelli con una storia familiare di malattia o con condizioni autoimmuni note). Inoltre, i pazienti che presentano sintomi gastrointestinali persistenti come dolore addominale o diarrea devono essere attentamente monitorati per il peggioramento dei sintomi.

## **PUNTI CHIAVE**

- L'effetto dell'enzima DPP-IV nelle malattie autoimmuni come la malattia infiammatoria intestinale (IBD) non è ben compreso
- Le basse concentrazioni dell'enzima DPP-IV sono state associate ad un aumento dell'attività delle IBD, sebbene la causa di questa associazione non sia chiara
- L'uso di inibitori della DPP-IV è stato associato ad un aumento complessivo (hazard ratio 1,75) del rischio di IBD rispetto ai pazienti non trattati con inibitori della DPP-IV
- Questi risultati devono essere replicati, ma i medici dovrebbero essere informati di questa possibile associazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Christensen DH, Rungby J, Thomsen RW. Nationwide trends in glucose-lowering drug use, Denmark, 1999-2014. *Clin Epidemiol* 2016; 8:381-7;
- 2) Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:479-86;
- 3) Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, Garber A, Madsbad S. Incretinbased therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2): S223-31;
- 4) Son JW, Kim S. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J* 2015; 39:373-83;
- 5) Chen X. Biochemical Properties of Recombinant Prolyl Dipeptidases DPP-IV and DPP8. In: Lendeckel U, Reinhold D, Bank U, eds. *Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications*. Springer US, 2006: 27-3210;
- 6) Ohnuma K, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Dipeptidyl peptidase in autoimmune pathophysiology. *Adv Clin Chem* 2011; 53:51-84;
- 7) Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol* 2016; 185:1-21;
- 8) Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:600-7;
- 9) Yazbeck R, Howarth GS, Geier MS, Demuth HU, Abbott CA. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci* 2008;13:6850-8;
- 10) Mimura S, Ando T, Ishiguro K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin facilitates restoration of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1152-9;
- 11) Magro DO, Kotze PG, Martinez CAR, et al. Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15:352-7;
- 12) Moran GW, O'Neill C, Padfield P, McLaughlin JT. Dipeptidyl peptidase-4 expression is reduced in Crohn's disease. *Regul Pept* 2012;177:40-5;
- 13) Hildebrandt M, Rose M, Rüter J, Salama A, Mönnikes H, Klapp BF. Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1067-72;
- 14) Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69:4-14;
- 15) Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003; 23:686-9;
- 16) Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med* 1999; 21:299-304;
- 17) Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al, Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:496-505;
- 18) Ruigómez A, García Rodríguez LA, Johansson S, Wallander MA. Is hormone replacement therapy associated with an increased risk of irritable bowel syndrome? *Maturitas* 2003;44:133-40;
- 19) Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol* 2001; 154:854-64.